Ueber

chronische Wirkungen

des

Antimons

auf den

thierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

der

medicinischen Facultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

August Wegener

pract. Arzt.

Rostock.

Carl Boldt'sche Hof-Buchdruckerei.

1879.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553624_0211

Die Bestrebungen in neuerer Zeit auf pharmakologischem Gebiete sind vorzugsweise darauf gerichtet gewesen, durch exacte Experimente die akuten Wirkungen der Arzneimittel zu erforschen. Wir kennen die Wirkungen der giftigen Metallverbindungen. Wir wissen genau, in welcher Weise die Pflanzenalkaloïde auf die verschiedenen Nervencentren wirken. Weniger hat man sich aber bisher mit der Frage beschäftigt: welchen Einfluss haben „längere Zeit hindurch" gegebene minimale Dosen von Arzneimitteln mit stark toxischer Wirkung auf die Gewebe der verschiedenen Organe des thierischen Körpers.

Es ist das Verdienst Wegner's, zuerst auf diesen Gegenstand aufmerksam gemacht zu haben. Derselbe unternahm es in Veranlassung eines klinisch beobachteten Falles von Periostitis durch Experimente zu prüfen, ob in Folge chronischer Phosphoreinwirkung ein deletärer Einfluss auf das Knochensystem zu Stande käme.[1]) Obwohl er nun durch die angestellten Versuche das gesteckte Endziel nicht erreichte, so ergaben sich doch im Verlaufe derselben eine Reihe überraschender und interessanter Thatsachen,[2]) welche den Gedanken wachrufen mussten, dass auch andere, dem Phosphor in ihren chemischen Eigenschaften nahestehende Stoffe eine ähnliche Wirkung wie der Phosphor auf den Organismus haben möchten.

In der Folge unternahm es Gies, eine Reihe von Versuchen mit Arsen anzustellen und gelangte zu denselben Resultaten.[3])

---

[1]) Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. Band 55. pag. 11—45.

[2]) l. c. pag. 18—34.

[3]) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. Band VIII. Heft 3. pag. 175—197.

Obwohl nun bei dem ziemlich gleichen Verhalten beider Stoffe, Arsen und Phosphor, in chemischer Beziehung zu vermuthen war, dass dieselben auch in ihren Wirkungen auf den Organismus eine gewisse Aehnlichkeit haben möchten, so ist doch die fast vollkommene Uebereinstimmung beider in ihrer chronischen Wirkung höchst überraschend.

Da nun das Antimon ein ähnliches Verhalten in chemischer Beziehung zeigt, wie Phosphor und Arsen, und zugleich in seinen akuten Wirkungen insofern mit dem Arsen übereinstimmt, als dasselbe den Stickstoffumsatz beschleunigt, wie die Experimente von Gähtgens ergeben haben,[1]) musste dieser Umstand den Gedanken nahelegen, dass auch das Antimon bei chronischer Einwirkung nicht ohne bemerkenswerthen Einfluss auf den Organismus bleiben dürfte, und ich entschloss mich daher, dasselbe nach dieser Richtung hin durch Experimente zu prüfen.

In Betreff der chronischen Wirkungen des Antimons ist bereits festgestellt, dass dieselben Fettmetamorphose innerer Organe zur Folge haben.[2]) Saikowsky fütterte Kaninchen 14—19 Tage hindurch mit Antimonsäure und beobachtete danach Fettmetamorphose der Leber,[3]) der Nieren, des Herzmuskels und des Zwerchfelles. Durch Fütterung mit Antimontrichlorid erhielt er dieselben Resultate schon nach 4—5 Tagen.

Ich wählte zu meinen Fütterungsversuchen den Tartarus stibiatus, aus dem Grunde, weil derselbe wegen

---

[1]) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1875. Nr. 32. u. 1876. Nr. 18.

[2]) Archiv f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. Band 34. pag. 73—80.

[3]) l. c. pag. 78. Aus der citirten Stelle ist nicht mit Sicherheit zu entnehmen, ob die von dem genannten Autor nach Antimonfütterung beobachtete Leberaffection in einer Fettmetamorphose des Leberparenchyms (Umwandlung der Eiweisskörper in Fett) bestanden hat, oder ob es sich hier um eine Fettinfiltration in die Leberzellen, wie sie ja gleichfalls bei Störungen des Stoffwechsels vorkommt, handelte.

seiner Löslichkeit leicht resorbirt wird, worauf es hier ja hauptsächlich ankam; ferner aber auch desshalb, weil dieses Antimonpräparat noch heute zu therapeutischen Zwecken vielfach verwandt wird, und demnach Versuche mit demselben hierdurch eine praktische Seite mehr gewinnen.

Als Versuchsthiere schienen mir Kaninchen am geeignetsten, da bei diesen Thieren die Brechwirkung des Tart. stib., die bei Versuchen, in denen es auf genaue Dosirung ankommt, natürlich sehr störend sein musste, wegfällt.

Da die Wirkungen der Phosphor- und der Arsen-Fütterung zum Theil in einer Modification des Knochenwachsthums bestehen und dies daher auch bei Antimonfütterung zu erwarten war, so nahm ich zu meinen Versuchen nur wachsende Thiere.

Die Anfangsdosen betrugen etwa 0,01 gr. auf $^1/_2$ Kilo Kaninchen und wurden im Verlaufe der Fütterungszeit bei den verschiedenen Thieren in verschiedenem Maasse gesteigert, so dass einige derselben zuletzt das 6 bis 10fache, andere dagegen nur etwa das Doppelte der Anfangsdosis bekamen.

Die Tagesdosis wurde nicht auf einmal gegeben, sondern in einer Morgens und Abends gereichten Einzeldosis. Hierdurch sollte einerseits Abschwächung der Aetzwirkung des Tart. stib. auf die Intestinalschleimhaut bewirkt, andererseits eine Unterbrechung der Antimonwirkung auf die Gewebe möglichst verhütet werden, die bei einmaliger Gabe in 24 Stunden zu befürchten war, da ja anzunehmen ist, dass die mit einer Dosis eingeführte Antimonmenge schon vor Ablauf eines Zeitraums von 24 Stunden, also vor Einführung der nächsten Dosis entweder ganz oder doch zum grössten Theile aus dem Kreislauf wieder ausgeschieden ist.

Eine Untersuchung der in einem Zeitraum von 24 Stunden gesammelten Fäces der Versuchsthiere auf Antimon nach der Methode von Marsh ergab ein negatives

Resultat. Es musste also die ganze eingeführte Antimonmenge in die Säfte übergegangen sein.

Das Ergebniss der Versuche war folgendes:

Was zunächst das Verhalten der Thiere während der Fütterungszeit anlangt, so war dasselbe bei den verschiedenen Versuchsthieren sehr verschieden. Während einige derselben ihre frühere Munterkeit verloren, nach und nach einen hohen Grad von Abmagerung erreichten und endlich ohne nachweisbare Ursache zu Grunde gingen, liessen andere nicht die geringsten Störungen ihres Befindens erkennen, frassen nach wie vor und nahmen an Körpergewicht zu, selbst nach Steigerung der Anfangsdosis um das 10fache.

Die von Zeit zu Zeit vorgenommenen Wägungen der Versuchsthiere und der betreffenden zur Controle des Versuches dienenden Thiere, ergaben so unerhebliche Gewichtsdifferenzen, dass daraus auf ein stärkeres Wachsthum der mit Antimon gefütterten Thiere nicht zu schliessen ist. Stärkeren Fettansatz im subcutanen Zellgewebe und am Bauchfell, wie Gies bei Arsenfütterung beobachtete, habe ich bei keinem meiner Versuchsthiere gefunden.

Bevor ich nun eine genauere Schilderung der von mir beobachteten Resultate folgen lasse, möge es mir verstattet sein, an dieser Stelle eine kurze tabellarische Uebersicht meiner Versuchsreihe zu geben:

Alter und Gewicht der Kaninchen.	Versuchs-Dauer.	Tart. stib. Niedrigste und höchste Tages-Dosis	Tart. stib. Im Ganzen erhalten.	Ob spontan gestorben oder getödtet.	Befund am Magen, an der Leber und den Nieren.	Befund am Knochensystem.
Nr. I. 6 Monate alt, Gewicht 1410,0 Gr.	8 Tage.	0,01 / 0,04 Gr.	0,20 Gr.	An Bronchitis gestorben.	Blutergüsse in der Magenschleimhaut.	
Nr. II. 6 Monate alt, Gewicht 1490,0 Gr.	44 Tage.	0,04 / 0,25 Gr.	3,58 Gr.	Getödtet.	Parenchymatöse Hepatitis. — Abscesse in der Leber. — Parenchymatöse Nephritis.	Intermediärknorpel verknöchert bis auf diejenigen der oberen Epiphyse d. Humerus u. d. Tibia.
Nr. III. 6 Wochen alt, Gewicht 420,0 Gr.	45 Tage.	0,01 / 0,025 Gr.	0,86 Gr.	Spontan gestorben.	Interstitielle Hepatitis. — Fettinfiltration in den Leberzellen. — Parenchymatöse Nephritis.	Geringe Verdichtung der subepiphysären Knochenschicht.
Nr. IV. 6 Wochen alt, Gewicht 430,0 Gr.	31 Tage.	0,01 / 0,10 Gr.	1,1 Gr.	Getödtet.	Parenchymatöse Hepatitis. — Miliare Abscesse in der Leber. — Parenchymatöse Nephritis.	Starke Verdichtung der subepiphysären Knochenschicht. — Verknöcherung d. unteren Humerusepiphyse. — Verdickung d. Corticalis der Fusswurzelknochen und der Patella.
Nr. V. 6 Wochen alt, Gewicht 570,0 Gr.	33 Tage.	0,01 / 0,04 Gr.	1,285 Gr.	Spontan gestorben.	Geschwüre an der Magenschleimhaut. — Interstitielle Hepatitis. — Ectasie der Lymphgefässe der Leber. — Riesenzellen in d. Leber.	
Nr. VI. 6 Wochen alt, Gewicht 520,0 Gr.	29 Tage.	0,01 / 0,12 Gr.	1,53 Gr.	Spontan gestorben.	In der Leber geringe interstitielle Wucherung. — Zellen mit Fett infiltrirt. — Ectasie der Lymphgefässe d. Leber. — Riesenzellen. — Parenchymatöse Nephritis.	
Nr. VII. 8 Monate alt.	2 Tage.	0,2 / 0,25 Gr.	0,45 Gr.	An Herzlähmung gestorben.		

Die Veränderungen in den Geweben gestalteten sich also je nach der Art und Weise, wie die Thiere gefüttert waren, sehr verschieden.

Die Lebern derjenigen Versuchsthiere, bei deren Fütterung die Anfangsdosis relativ schnell gesteigert worden war, waren nach der Erhärtung in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol bröckeliger, als die in ganz gleicher Weise behandelten Lebern der anderen Versuchsthiere, so dass feine zur mikroskopischen Untersuchung angefertigte Schnitte sehr leicht zerbrachen. Die mikroskopische Betrachtung derselben gewährte ein sehr charakteristisches Bild. Die Leberzellen sind bedeutend vergrössert, körnig getrübt, enthalten zum Theil kleine Fetttröpfchen; hin und wieder sind sie durch kleine Zwischenräume von einander getrennt, wie aus ihren Verbindungen gelöst. Die Capillaren sind in Folge des Druckes von Seiten des geschwollenen Leberparenchyms stark verengt und blutleer. Einzelne Leberacini sind nekrotisirt, von einem breiten stark infiltrirten Entzündungshofe, in welchem kleinere inselförmige Gruppen von noch erhaltenen Leberzellen bemerkbar sind, umgeben. Ueber die ganze Leber verbreitet finden sich endlich, meist inmitten der Acini liegend, miliare Abscesse in grosser Zahl, so dass die mit Hämatoxylin tingirten Schnitte schon dem unbewaffneten Auge ein gesprenkeltes Aussehen zeigten.

Ein anderes Bild gewährten die Lebern derjenigen Versuchsthiere, die längere Zeit minimale Dosen Tart. stib. erhalten hatten. Hier trat im Gegensatz zu den soeben erwähnten Befunden eine Vermehrung des interstitiellen Gewebes in den Vordergrund. An den Leberzellen war ausser einer diffusen Fettinfiltration nichts Abnormes zu bemerken. Die Capillaren waren sehr weit und strotzend mit Blut gefüllt.

Erwähnen will ich ferner noch, dass bei einigen meiner Versuchsthiere (Nr. V. und VI.) die Lymphgefässe in der Leber ungewöhnlich stark ektasirt waren und dass sich an denselben sowohl, wie auch oft inmitten der Acini,

theils isolirte, theils mit geringerem oder stärkerem Infiltrat umgebene Riesenzellen mit kreisförmiger Lagerung der Kerne vorfanden. Diese Infiltrationen resp. Neubildungen sind als der Beginn einer Lebertuberculose zu betrachten. Es scheint mir von Interesse zu sein, dass diese beiden Thiere, demselben Wurf angehörig, in so frühem Lebensalter — ca. 10 Wochen alt — unter der Einwirkung des Antimons starben und beide Lebertuberculose hatten. Die Frage liegt hier nahe, ob nicht unter der schädigenden Wirkung des Giftes der Ausbruch einer an sich häufig bei Kaninchen vorkommenden Erkrankung beschleunigt worden ist. Knochenerkrankungen fehlen in diesen beiden Fällen.

Am Magen habe ich nur in zwei Fällen Abnormitäten konstatiren können: in dem einen Falle war eine grosse Anzahl kleiner oberflächlicher Blutextravasate vorhanden; in dem andern mehrere Ulcera, welche bis auf die Muscularis Mucosae reichten. Verdickung der Mucosa, Verlängerung der Drüsenschläuche und Wucherung des interstitiellen Bindegewebes, wie Wegner dies nach Phosphorfütterung beobachtete, habe ich niemals gefunden.

In den Nieren waren die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen stellenweise fettig degenerirt.

Am auffallendsten sind endlich die Wirkungen des Antimons auf das Knochensystem. Dieselben sind im Allgemeinen denen ähnlich, die nach Phosphor- und Arsenfütterung zu Tage traten. Nur habe ich locale Wirkungen des Antimons auf das Periost, wie sie der Phosphor in so hohem Grade besitzt, nicht beobachtet. An den macerirten Schädeln meiner Versuchsthiere waren nicht die geringsten Spuren periostitischer Auflagerungen zu entdecken, obwohl disponirende Momente in Gestalt von schadhaften Zähnen vorhanden waren.

Dagegen resultirt aus meinen Versuchen ein mehr allgemeiner, namentlich das Knochenwachsthum modificirender Einfluss des Antimons. Derselbe machte sich vorzugsweise bei den Versuchsthieren bemerkbar, die 5

bis 6 Wochen hindurch nicht zu geringe Gaben Tart. stib. erhalten hatten. Schon bei der Sektion solcher Versuchsthiere machte sich beim Durchschneiden der Epiphysen in der Längsrichtung des Knochens ein ungewöhnlicher Widerstand bemerkbar. Auf dem Durchschnitte präsentirte sich an Stelle der subepiphysären spongiösen Knochenschicht eine harte, schwer einzudrückende Masse mit glatter, durch daranklebendes Blut leicht gerötheter Oberfläche.

Leider habe ich es verabsäumt, einige dieser Knochen zu maceriren, um sie als Vergleichsobjecte mit den von Wegner und Gies abgebildeten Knochen zu benutzen. Ich legte nämlich alle Knochen der Versuchsthiere immer nach der Section derselben zum Zwecke der Entkalkung und nachherigen mikroskopischen Untersuchung in verdünnte Salzsäure mit Zusatz von Kochsalz (nach v. Ebner's Angabe). An den macerirten Knochen würde die beträchtliche Verdichtung der subepiphysären Knochenschicht, wie sie sich bei der späteren mikroskopischen Untersuchung ergab, auch schon makroskopisch in schönster Weise zu demonstriren gewesen sein.

Demnach muss ich mich auf die Wiedergabe meiner mikroskopischen Befunde beschränken. Diese waren folgende:

An der Ossificationsgränze sind die sich gegen den Intermediärknorpel hin erstreckenden feinen Knochenkanälchen, welche bekanntlich die Endgefässe der Spongiosa enthalten, beträchtlich an Zahl verringert. Dieselben verlaufen nicht, wie beim normalen Knochen, dicht neben einander, nur durch ganz feine Knochensäulchen von einander getrennt, sondern liegen oft um das 3—4fache ihres eigenen Durchmessers von einander entfernt. Die Zwischenräume zwischen diesen Knochenkanälchen werden ausgefüllt durch eine solide Masse ossificirenden, hin und wieder Knorpelzellen enthaltenden Gewebes. Dabei haben diese Knochenkanälchen einen unregelmässigen Verlauf, sind vielfach geschlängelt, endigen nicht, wie es an der

Ossificationsgränze normaler Knochen der Fall ist, in gleicher Höhe, so dass die Vascularisationsgränze eine gerade Linie bildet, sondern dringen zum Theil weiter gegen die Epiphyse vor. Sehr in die Augen fallend ist es ferner, dass diese kleinen, bis zum Knorpel hinaufreichenden Knochenkanälchen schon von einer verhältnissmässig starken Schicht ächten Knochengewebes umgeben sind, die schon in geringer Entfernung von der Ossificationsgränze einen lamellären Bau erkennen lässt. In weiterer Entfernung vom Knorpel erweitern sich allerdings einige dieser Knochenkanälchen um etwa das 3—4fache, andere dagegen werden durch angesetzte Knochenmasse enger, ja schwinden zum Theil gänzlich, so dass man hier wohl ein concentrisches Lamellensystem, aber kein Lumen in demselben mehr erblicken kann. Hierbei übertreffen dann die Knochenbälkchen, wenn man unter solchen Verhältnissen diesen Ausdruck noch gebrauchen darf, die Knochenkanälchen an Dicke um das 3—4fache, so dass die ganze Knochenmasse den Anblick von kompaktem Knochengewebe mit stellenweise etwas erweiterten Haversschen Kanälen darbietet. Noch weiter unten nach der Markhöhle zu werden die Knochenbälkchen dünner, so dass das Gewebe hier einen mehr spongiösen Charakter hat. Ob nun dieses Gewebe eine Verdichtung überhaupt nicht erfahren hat, weil es etwa schon vor Beginn der Fütterungszeit gebildet war, oder ob hier vielleicht schon wieder ein Einschmelzungsprocess stattgefunden hat, das lasse ich dahingestellt sein, da sich mir an demselben Strukturverhältnisse, welche dieses oder jenes wahrscheinlicher machen, nicht darboten. Dass indessen die Antimonwirkung sich auch auf bereits fertig gebildetes Knochengewebe erstrecken kann, möchte der Umstand beweisen, dass bei den mit Antimon gefütterten Thieren das spongiöse Gewebe in den Epiphysen selbst, welches ja sicherlich wenigstens zum grössten Theile vor Beginn der Fütterungszeit sich gebildet hatte, durchweg aus etwas stärkeren Trabekeln bestand, als dies bei den entsprechenden gleich-

altrigen Controlthieren der Fall war. Ausserdem war auch die unmittelbar unter dem Gelenkknorpel liegende Corticalschicht etwas stärker. Ob auch die Corticalis der Diaphysen an meinen Versuchsobjekten eine Verdickung und Verdichtung erfahren hat, kann ich mit Bestimmtheit nicht entscheiden, da es sehr schwierig ist, Schnitte von genau entsprechenden Stellen aus dem langen Knochenschafte des Versuchsthieres und aus demjenigen des zum Vergleiche dienenden normalen Thieres zu gewinnen, und weil man wegen der wechselnden Dicke der Corticalis in verschiedener Höhe des Knochens hier leicht Täuschungen ausgesetzt ist. Mit Sicherheit konnte ich Verdickung der Corticalis nur an den Fusswurzelknochen und an der Patella nachweisen. Letztere bestand bei einem Versuchsthiere (Nr. IV.) bis auf eine kleine Markhöhle ganz aus kompakter Knochensubstanz. Am deutlichsten traten die geschilderten Modificationen des Knochenwachsthums am Femur zu Tage. Leicht waren sie aber auch an der Tibia, dem Humerus und namentlich an den Metatarsalknochen zu konstatiren.

An den am meisten afficirten Knochen einiger meiner Versuchsthiere schien auch ein stärkeres Längenwachsthum stattgefunden zu haben, als an den entsprechenden Knochen der Controlthiere. Genauere Messungen derselben habe ich jedoch nicht vorgenommen, da solchen an entkalkten Knochen, die vielfach gekrümmt und verbogen sind, doch keine Beweiskraft beigelegt werden darf.

Erwähnen muss ich aber noch, dass bei zweien meiner Versuchsthiere in Folge der Antimonwirkung die progressiven Vorgänge am Knochensystem bis zu dem Grade gesteigert waren, dass ein vorzeitiges Verknöchern der Epiphysenknorpel stattgefunden hatte. Bei einem 10 Wochen alten Versuchsthiere (Nr. IV.), welches etwa 5 Wochen hindurch mit Tart. stib. gefüttert worden war, fand sich an Stelle des Intermediärknorpels der unteren Humerusepiphyse eine Schicht vollkommen kompakter Knochensubstanz. Ferner waren bei einem 30 Wochen

alten Kaninchen (Nr. II.), welches 6 Wochen hindurch Tart. stib. bekommen hatte, sämmtliche Intermediärknorpel der langen Röhrenknochen mit Ausnahme desjenigen der oberen Epiphyse des Humerus und der Tibia vollkommen verknöchert. Leider stand mir in diesem Falle nicht mehr ein gleichalteriges Thier desselben Wurfes zum Zwecke der Vergleichung zur Verfügung, da das hierzu bestimmte Thier schon einige Wochen vorher an Bronchitis zu Grunde gegangen war. Eine Vergleichung der Knochen dieses letzteren, welche ich aufgehoben hatte, mit denen des erwähnten Versuchsthieres ergab allerdings, dass sehr erhebliche Differenzen bestanden, indem bei dem nicht mit Tart. stib. gefütterten Thiere nicht ein einziger Intermediärknorpel auch nur Spuren beginnender Verknöcherung zeigte.

Wollte man nun schliesslich noch die Frage discutiren, in welcher Weise die oben erwähnten Veränderungen nach Antimonfütterung zu Stande kommen, so dürfte auch hier die Ansicht Geltung finden, welche Wegner bereits zur Erklärung der Phosphorwirkung aufgestellt hat. Derselbe nimmt nämlich an, dass der im Blute circulirende Phosphor einen direkten formativen Reiz auf die osteogenen Gewebe ausübt,[1]) als Irritament auf das interstitielle Bindegewebe der Leber wirkt, in Folge dessen chronische interstitielle Hepatitis zu Stande kommt.[2]) Eine andere Erklärung der Phosphorwirkung speciell auf das Knochensystem bestände nach dem genannten Autor darin, dass durch die andauernde Zufuhr von Phosphor in Folge der Oxydation desselben die phosphorsauren Salze im Blute so weit vermehrt werden, dass die Nieren- und Darmsecretion zur Ausscheidung desselben nicht mehr ausreichten.[3]) Wenn

---

[1]) Archiv f. pathol Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. Bd. 55. pag. 37 ff.

[2]) Archiv f pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. Bd. 55. pag. 40 f.

[3]) l. c. p. 38.

nun schon Wegner selbst diese letztere Ansicht als unwahrscheinlich in Bezug auf den Phosphor zurückweist, so dürfte dieselbe zur Erklärung der Antimonwirkung noch weniger befriedigen, da wir es hier ja mit einem Körper zu thun haben, der nicht, wie es beim Phosphor der Fall ist, normaler Weise beim Aufbau des Knochensystems Verwendung findet.

Ueber die Frage endlich, in welcher Form und in welcher Verbindung das Antimon die oben geschilderten Veränderungen hervorruft, lässt sich zur Zeit keine Entscheidung geben, da wir über die chemischen Umwandlungen, welche die eingeführten Antimonpräparate im Darmkanal und im Blute erfahren, noch nichts wissen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, dem Herrn Professor Dr. Albert Thierfelder für Rath und That, mit denen er mich bei der Ausführung meiner Versuche in freundlichster Weise unterstützt hat, meinen innigsten Dank auszusprechen.